RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS

Crème vaginale PrPREMARINMD

(œstrogènes conjugués D.N.C., 0,625 mg/g)

HORMONES ŒSTROGÈNES

M.D. de Wyeth Canada
Pfizer Canada inc., licencié
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
Le 11 décembre 2014

Numéro de contrôle : 177462

TABLE DES MATIÈRES

Crème vaginale **Premarin**MD
(œstrogènes conjugués D.N.C., 0,625 mg/g)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	**Forme posologique et teneur**	**Excipients d'importance clinique**
vaginale	crème d'œstrogènes conjugués à 0,625 mg/g	*Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La crème vaginale PremarinMD est indiquée pour le traitement de la vaginite atrophique, de la dyspareunie et du kraurosis vulvæ.

LA CRÈME VAGINALE PREMARINMD NE S'EST RÉVÉLÉE EFFICACE POUR AUCUNE INDICATION DURANT LA GROSSESSE, ET SON EMPLOI POURRAIT ÊTRE FORTEMENT NOCIF POUR LE FŒTUS.

Chez les patientes non hystérectomisées, la crème vaginale PremarinMD devrait être utilisée en association avec la dose appropriée d'un progestatif afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Se reporter aux indications susmentionnées.

Enfants (moins de 16 ans) : La crème vaginale PremarinMD n'est pas indiquée chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

La crème vaginale Premarin[MD] est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. *Pour la liste complète, voir la section* Formes posologiques, composition et conditionnement.
- Maladie ou dysfonctionnement hépatique, tant que les résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques ne se sont pas normalisés.
- Tumeur maligne œstrogénodépendante confirmée ou présumée (p. ex. cancer de l'endomètre).
- Hyperplasie de l'endomètre.
- Présence confirmée ou présumée, ou antécédents de cancer du sein.
- Saignements utérins anormaux d'origine indéterminée.
- Grossesse confirmée ou présumée (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).
- Présence ou antécédents de thromboembolie veineuse confirmée (p. ex. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou présence de thrombophlébite.
- Présence ou antécédents de maladie thromboembolique artérielle (p. ex. accident vasculaire cérébral [AVC], infarctus du myocarde, coronaropathie).
- Perte partielle ou complète de la vue causée par une maladie vasculaire ophtalmique.
- Troubles thrombophiliques confirmés (p. ex., déficit en protéine C, en protéine S OU en antithrombine, mutation du gène de la prothrombine ou présence d'anticorps anticardiolipine).
- Migraine avec ou sans aura.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'essai Women's Health Initiative (WHI) a examiné les bienfaits et les risques pour la santé de l'*association œstroprogestative* (n = 16 608) et de l'*œstrogénothérapie simple* (n = 10 739) administrées par voie orale à des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans.

Les résultats du volet de cet essai portant sur l'*association œstroprogestative* (âge moyen de 63,3 ans) font état d'un risque accru *d'infarctus du myocarde, d'AVC, de cancer du sein invasif, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde* chez les femmes ménopausées ayant reçu un traitement par œstrogènes équins conjugués (0,625 mg/jour) et acétate de médroxyprogestérone (2,5 mg/jour) pendant 5,2 ans, comparativement aux femmes recevant un placebo.

Les résultats du volet de l'essai WHI portant sur l'*œstrogénothérapie simple* (âge moyen de 63,6 ans) indiquent un risque plus élevé d'*AVC* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes hystérectomisées traitées par œstrogènes équins conjugués seuls (0,625 mg/jour) pendant 6,8 ans que chez celles recevant un placebo.

Les points suivants doivent donc être examinés avec soin au moment de prescrire ces médicaments :

- **Ne pas** prescrire d'œstrogènes, avec ou sans progestatif, pour la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Prescrire **la dose minimale efficace** pour l'indication approuvée.
- Limiter le traitement hormonal à **la plus courte durée possible** pour l'indication approuvée.

Généralités

Lorsque l'on traite les symptômes de la ménopause, on ne doit prescrire une HTS que pour les symptômes ou les affections faisant partie des indications du produit prescrit (*voir* INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE). Dans tous les cas, on doit évaluer soigneusement les risques et les bienfaits de l'HTS au moins annuellement et ne poursuivre cette dernière que si les bienfaits l'emportent sur les risques.

Association œstroprogestative :
Comparativement à l'œstrogénothérapie simple, l'utilisation d'une association œstroprogestative peut comporter des risques supplémentaires, notamment un risque accru d'infarctus du myocarde, d'embolie pulmonaire, de cancer du sein invasif et de cancer de l'ovaire.

L'utilisation de la crème vaginale Premarin^MD peut donner lieu à une absorption générale. Il faut tenir compte des mises en garde et des précautions associés au traitement oral par Premarin^MD.

Condoms en latex

REMARQUE : Des études préliminaires menées par la Direction générale des produits de santé et des aliments ont démontré que la crème vaginale Premarin^MD peut altérer le caoutchouc dont sont faits certains préservatifs utilisés pour la prévention des infections transmissibles sexuellement et de la grossesse (diaphragmes et condoms). Les résultats d'études complémentaires ont révélé que la crème vaginale Premarin^MD altérait le latex des condoms. Il faut donc tenir compte du risque d'altération, voire de rupture, des condoms, diaphragmes ou capes cervicales en latex ou en caoutchouc.

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'*association œstroprogestative* chez les femmes ménopausées comporte un risque accru de cancer du sein invasif.

Dans le cadre du volet de l'essai WHI portant sur l'*association œstroprogestative*, pour 10 000 femmes traitées pendant un an, on a remarqué :

- 8 cas de plus de cancer du sein invasif (38 femmes sous *association œstroprogestative* contre 30 sous placebo).

L'étude WHI a également fait état que les cancers du sein invasifs diagnostiqués dans le groupe sous *œstroprogestatif* étaient semblables sur le plan histologique à ceux que l'on observait dans le groupe sous placebo, mais qu'ils étaient plus volumineux (moyenne [écart-type] : 1,7 cm [1,1] par rapport à 1,5 cm [0,9] respectivement, $p = 0,04$) et à un stade d'évolution plus avancé. Le pourcentage de femmes dont les mammographies présentaient des anomalies (suivi à court terme recommandé, anomalie suspecte ou fortement évocatrice d'une malignité) était nettement plus élevé dans le groupe sous *œstroprogestatif* que dans le groupe placebo. Cette différence a été observée après un an et s'est maintenue par la suite.

Dans le volet de l'essai WHI évaluant l'*œstrogénothérapie simple*, aucune différence statistiquement significative dans le taux de cancer du sein invasif n'a été observée entre les femmes hystérectomisées traitées par œstrogènes équins conjugués et celles recevant un placebo.

Il est recommandé de ne pas prescrire d'œstrogènes aux femmes qui souffrent ou ont déjà souffert d'un cancer du sein (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

La prudence s'impose quand on prescrit des œstrogènes aux femmes qui présentent des facteurs de risque connus de cancer du sein, tels de lourds antécédents familiaux de cancer du sein (parentes au premier degré) ou une affection mammaire associée à un risque accru (anomalie à la mammographie ou hyperplasie atypique révélée par une biopsie du sein).

Les autres facteurs de risque connus de cancer du sein – nulliparité, obésité, puberté précoce, âge avancé lors de la première grossesse menée à terme et de la ménopause – doivent également être évalués.

Une mammographie est recommandée avant une hormonothérapie substitutive et à intervalles réguliers pendant celle-ci, selon le jugement du médecin et les risques perçus dans chaque cas.

Le médecin doit évaluer soigneusement les bienfaits globaux et les risques possibles de l'hormonothérapie substitutive et en discuter avec la patiente. Il est important de préciser que le risque de cancer du sein augmente légèrement après quatre ans d'hormonothérapie substitutive œstroprogestative (d'après les résultats de l'étude WHI) et de mettre ce risque en balance avec les bienfaits connus du traitement.

On avisera les femmes de pratiquer régulièrement l'auto-examen des seins et on leur expliquera comment procéder.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

L'œstrogénothérapie non compensée a été associée à un risque accru d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre. Chez les patientes non hystérectomisées et les patientes hystérectomisées ayant des antécédents d'endométriose résiduelle, les œstrogènes devraient être utilisés en association avec la dose appropriée d'un progestatif afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, ***Endométriose***).

Le risque de cancer de l'endomètre est d'au moins 2 à 12 fois plus élevé chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls que chez les non-utilisatrices et semble dépendre de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes. Un usage prolongé semble augmenter le risque, celui-ci étant multiplié par un facteur de 15 à 24 dans le cas d'un traitement de 5 ans ou plus, et le risque persiste pendant au moins 8 à 15 ans après l'arrêt du traitement. On a observé que l'ajout d'un progestatif au traitement œstrogénique postménopausique permet de réduire le risque d'hyperplasie de

l'endomètre, qui pourrait être un précurseur du cancer de l'endomètre (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **<u>Généralités</u>**).

Il est important d'assurer le suivi clinique des femmes sous hormonothérapie substitutive œstroprogestative. Les mesures diagnostiques pertinentes, y compris un prélèvement endométrial, s'il y a lieu, doivent être prises pour éliminer la possibilité d'un cancer dans tous les cas de saignement vaginal anormal persistant ou récidivant d'origine indéterminée.

Cancer de l'ovaire
Dans certaines études épidémiologiques, l'administration d'une œstrogénothérapie, en particulier pendant 5 ans ou plus, a été associée à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Ces associations n'ont toutefois pas été observées dans d'autres études épidémiologiques.

<u>Appareil cardiovasculaire</u>

Risque cardiovasculaire
L'œstrogénothérapie substitutive serait associée à un risque accru d'AVC et de thrombose veineuse profonde.

Les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (hypertension, diabète sucré, tabagisme, hypercholestérolémie et obésité) doivent être corrigés par les mesures appropriées.

Les résultats des études Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies (HERS et HERS II) et de l'essai Women's Health Initiative (WHI) indiquent que l'*association œstroprogestative* comporte un risque accru de coronaropathie chez les femmes ménopausées. Les résultats de l'essai WHI indiquent en outre que l'*œstrogénothérapie simple* et l'*association œstroprogestative* sont associées à une augmentation du risque d'AVC chez les femmes ménopausées.

Les patientes prédisposées aux migraines avec aura sont exposées à un risque accru d'accident ischémique cérébral et devraient être surveillées de près.

Si l'on soupçonne ou confirme qu'un AVC est survenu, le traitement par la crème vaginale Premarin^MD doit être arrêté immédiatement.

Résultats de l'essai WHI
Pour 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de l'étude WHI portant sur l'*association œstroprogestative*, on a observé :

- 8 cas de plus d'AVC (29 femmes sous *association œstroprogestative* contre 21 sous placebo);

- 7 cas de plus de coronaropathie (37 femmes sous *association œstroprogestative* contre 30 sous placebo).

Pour 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de l'étude WHI portant sur l'*œstrogénothérapie simple* chez les femmes hystérectomisées, on a décelé :

- 12 cas de plus d'AVC (44 femmes sous *œstrogénothérapie simple* contre 32 sous placebo);
- aucune différence statistiquement significative dans le taux de coronopathie.

Résultats des études HERS et HERS II

Dans le cadre de l'étude Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) menée auprès de femmes ménopausées souffrant de cardiopathies confirmées (n = 2 763; âge moyen de 66,7 ans) – un essai clinique contrôlé par placebo, à répartition aléatoire, sur la prévention secondaire des coronaropathies –, l'administration par voie orale de 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone n'a produit aucun effet cardiovasculaire bénéfique. Notamment, durant une période de suivi moyenne de 4,1 ans, l'association œstroprogestative n'a pas réduit le taux global d'événements coronariens chez les femmes ménopausées ayant une coronaropathie établie. Les événements coronariens étaient plus fréquents chez les femmes sous hormonothérapie que dans le groupe placebo à un an, mais non par la suite.

Au terme de l'essai HERS, 2 321 femmes ont accepté de participer à une phase de prolongation ouverte (HERS II) et ont été suivies en moyenne durant 2,7 ans, ce qui portait le suivi cumulatif à 6,8 ans. Après 6,8 ans, l'hormonothérapie n'avait pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes atteintes de coronaropathie.

Tension artérielle

Les femmes sous hormonothérapie substitutive présentent parfois une hausse tensionnelle. La tension artérielle doit être surveillée pendant une hormonothérapie. Toute hausse tensionnelle observée chez des femmes antérieurement normotendues ou hypertendues doit faire l'objet d'une évaluation; le traitement devra être interrompu dans certains cas.

Système endocrinien et métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

Une détérioration de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides a été observée chez un pourcentage élevé de femmes en périménopause et en postménopause. Par conséquent, il y a lieu de suivre de près les femmes diabétiques ou prédisposées au diabète pour déceler toute anomalie du métabolisme glucidique ou lipidique, en particulier toute modification de la triglycéridémie.

Les femmes atteintes d'une hyperlipidémie familiale ont besoin d'une surveillance particulière. Des stratégies hypolipidémiantes sont recommandées avant l'instauration du traitement.

Il faut faire preuve de prudence chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie préexistante puisqu'on a signalé de rares cas de forte hausse des triglycérides plasmatiques menant à une pancréatite lors de l'administration d'une œstrogénothérapie chez ces sujets.

Synthèse de l'hème
Les femmes atteintes de porphyrie ont besoin d'une surveillance particulière.

Les œstrogènes seront utilisés avec précaution en présence d'une hypocalcémie sévère.

Métabolisme du calcium et du phosphore
Comme la prise prolongée d'œstrogènes influence le métabolisme du calcium et du phosphore, ce traitement doit être administré avec prudence aux femmes qui souffrent de troubles métaboliques ou de maladies osseuses malignes associés à une hypercalcémie et aux femmes atteintes d'insuffisance rénale.

Hypothyroïdie
L'administration d'œstrogènes entraîne une augmentation de la concentration de globuline fixant la thyroxine (TBG). Chez les patientes qui prennent des œstrogènes et qui ont aussi besoin d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive, il peut être nécessaire d'augmenter les doses d'hormones thyroïdiennes. Le fonctionnement thyroïdien doit être surveillé chez ces patientes afin de maintenir leurs taux d'hormones thyroïdiennes libres à l'intérieur des limites acceptables (*voir* **Interactions médicament-analyse de laboratoire**).

Appareil génito-urinaire

Endométriose
L'œstrogénothérapie peut aggraver une endométriose. Quelques cas de transformation maligne de plaques d'endométriose résiduelle ont été signalés chez des femmes ayant suivi une œstrogénothérapie après avoir subi une hystérectomie. Il faut donc envisager l'ajout d'un progestatif chez la femme hystérectomisée qui présente une endométriose résiduelle connue.

Fibromyomes utérins
L'œstrogénothérapie peut entraîner une augmentation de la taille des fibromyomes utérins existants. Si les fibromyomes prolifèrent ou deviennent sensibles ou douloureux, il faudra mettre fin au traitement et effectuer les examens appropriés.

Saignements vaginaux
Les saignements vaginaux anormaux par leur durée, leur irrégularité ou leur abondance qui surviennent durant le traitement doivent faire l'objet de tests diagnostiques appropriés afin d'exclure la possibilité d'une tumeur utérine maligne, et la pertinence du traitement doit être réévaluée.

Hématologie

Thromboembolie veineuse
Les données épidémiologiques disponibles indiquent que la prise d'œstrogènes, associés ou non à un progestatif, par les femmes ménopausées est liée à un risque accru de thromboembolie veineuse.

Dans le cadre du volet sur l'*association œstroprogestative* administrée par voie orale de l'étude WHI, pour 10 000 femmes traitées par œstroprogestatifs pendant un an, on a recensé 18 cas de plus de thromboembolie veineuse, dont 8 cas de plus d'embolie pulmonaire.

Quant au volet sur l'*œstrogénothérapie simple* administrée par voie orale, 7 cas de plus de thromboembolie veineuse ont été rapportés pour 10 000 femmes traitées pendant un an; aucune différence statistiquement significative n'a toutefois été observée quant au taux d'embolie pulmonaire.

Les facteurs de risque de thromboembolie veineuse généralement admis sont des antécédents personnels, des antécédents familiaux (la survenue d'un cas chez un proche parent à un âge relativement jeune évoque une prédisposition génétique), une obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de thromboembolie veineuse augmente avec l'âge et le nombre d'années de tabagisme.

Par ailleurs, une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme peuvent augmenter temporairement le risque de thromboembolie veineuse. Chez les femmes sous hormonothérapie substitutive, il faut instituer des mesures visant à prévenir une thromboembolie veineuse à la suite d'une intervention chirurgicale. Les patientes ayant des varices devraient aussi faire l'objet d'un suivi étroit. Le médecin doit être à l'affût des premières manifestations de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire) et interrompre le traitement par la crème vaginale Premarin^MD sur-le-champ s'il observe ou soupçonne l'une de ces manifestations, étant donné le risque de mortalité ou d'incapacité de longue durée.

Dans la mesure du possible, le traitement par la crème vaginale Premarin^MD devrait être interrompu au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale majeure qui pourrait être associée à un risque accru de thromboembolie ou durant les périodes d'immobilisation prolongée.

Fonctionnement hépatique, biliaire et pancréatique

Troubles hépatiques
Il faut surveiller étroitement les patientes qui ont déjà eu des troubles hépatiques, p. ex., un adénome hépatique, car ce genre de troubles peut réapparaître ou s'aggraver durant le traitement par la crème vaginale Premarin^MD.

Affection de la vésicule biliaire
Le risque d'affection vésiculaire nécessitant une intervention chirurgicale serait deux à quatre fois plus élevé chez les femmes ménopausées qui prennent des œstrogènes.

Hémangiomes hépatiques
La présence d'hémangiomes hépatiques impose la prudence, car l'hormonothérapie substitutive peut causer une exacerbation de cette maladie.

Ictère
La prudence est de mise chez les femmes qui ont des antécédents de troubles hépatiques ou biliaires. Advenant un ictère cholestatique, on devrait cesser le traitement et effectuer les examens appropriés. Une dysfonction hépatique peut réduire le métabolisme des œstrogènes.

Épreuves du fonctionnement hépatique
Des épreuves du fonctionnement hépatique doivent être réalisées de façon périodique quand on soupçonne la présence d'une affection hépatique. La section **Surveillance et analyses de laboratoire** contient plus de détails sur les épreuves fonctionnelles hépatiques et endocriniennes.

Système immunitaire

Lupus érythémateux disséminé
La présence de lupus érythémateux disséminé impose la prudence, car l'hormonothérapie substitutive peut causer une exacerbation de cette maladie.

Œdème angioneurotique
Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver des symptômes d'œdème angioneurotique, en particulier chez les femmes qui présentent un œdème angioneurotique héréditaire.

Système nerveux

Insuffisance cérébrovasculaire
La survenue de troubles visuels, de migraines accompagnées d'une aura, d'une aphasie transitoire, d'une paralysie ou d'une perte de conscience commande l'arrêt du traitement.

Les patientes qui présentent des antécédents de migraine accompagnée d'une aura et dont les symptômes de migraine réapparaissent ou s'aggravent doivent faire l'objet d'une réévaluation.

Fonction visuelle **:** En cas d'apparition de troubles visuels : Advenant une perte soudaine partielle ou totale de la vue, un début soudain d'exophtalmie, de diplopie ou de migraine, on interrompra le traitement par la crème vaginale Premarin^MD en attendant de procéder à un examen. Si l'examen révèle la présence d'un œdème papillaire ou de lésions vasculaires rétiniennes, on mettra fin au traitement par la crème vaginale Premarin^MD. On a rapporté des cas de thrombose rétinienne chez des patientes sous œstrogénothérapie avec ou sans progestatif (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, *Thromboembolie veineuse***).

Démence

Selon les données épidémiologiques disponibles, la prise d'une *association œstroprogestative* chez les femmes de 65 ans ou plus peut augmenter le risque de démence probable.

La Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), une sous-étude clinique de la WHI, visait à déterminer si l'hormonothérapie substitutive après la ménopause (*association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* par voie orale) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans ou plus (âge variant de 65 à 79 ans) ne souffrant pas de démence au départ.

On ne sait pas si ces résultats s'appliquent aux femmes ménopausées plus jeunes (*voir* **Populations particulières, Personnes âgées**).

Dans le cadre du volet de l'étude WHIMS évaluant l'*association œstroprogestative* (n = 4 532), des femmes non hystérectomisées ont reçu quotidiennement soit 0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone, soit un placebo pendant 4,05 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats obtenus à 10 000 femmes traitées sur une période de un an a révélé :

- 23 cas de plus de démence probable (45 femmes sous *association œstroprogestative* contre 22 sous placebo).

Dans le cadre du volet de l'étude WHIMS sur l'*œstrogénothérapie simple* (n = 2 947), des femmes hystérectomisées ont reçu quotidiennement soit 0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués, soit un placebo pendant 5,21 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats obtenus à 10 000 femmes traitées sur une période de un an a révélé :

- 12 cas de plus de démence probable (37 femmes sous *œstrogénothérapie simple* contre 25 sous placebo); cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative.

Enfin, la combinaison des données des deux volets de l'étude WHIMS (*association œstroprogestative* et *œstrogénothérapie simple*), conformément à son protocole initial, a révélé :

- 18 cas de plus de démence probable (41 femmes sous *association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* contre 23 sous placebo) pour 10 000 femmes traitées pendant un an.

Épilepsie

La présence d'épilepsie impose la prudence, car l'hormonothérapie substitutive peut causer une exacerbation de cette maladie.

<u>Oreilles/nez/gorge</u>

Otospongiose

Il faut user de prudence quand on administre des estrogènes à des patientes atteintes d'otospongiose.

<u>Santé mentale</u>

Dépression

Les patientes qui prennent un progestatif et qui ont des antécédents de dépression doivent être suivies de près. Si une dépression devient sévère, on retirera le médicament.

Fonctionnement rénal

Rétention aqueuse
Les œstrogènes peuvent causer une rétention aqueuse.

Il faut donc être particulièrement prudent en présence d'asthme ou d'insuffisance cardiaque ou rénale. Si l'aggravation de l'une de ces maladies est diagnostiquée ou soupçonnée durant le traitement, les bienfaits et les risques du traitement doivent être réévalués en fonction de chaque cas.

Populations particulières

Femmes enceintes : La crème vaginale Premarin^{MD} est contre-indiquée chez les femmes enceintes (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**). Si une grossesse survient durant le traitement par PREMARIN, il faut interrompre ce dernier immédiatement.

Femmes qui allaitent : On a démontré que l'administration d'œstrogènes aux femmes qui allaitent réduisait la quantité de lait maternel, ainsi que sa qualité. On a retrouvé une quantité décelable d'œstrogène dans le lait de mères qui prenaient le médicament. Dans les cas où l'évaluation des risques et des bienfaits donne à penser que ce produit n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent, il faut remplacer le lait maternel par des préparations pour nourrissons.

Enfants (moins de 16 ans) : La crème vaginale Premarin^{MD} n'est pas indiquée chez les enfants. L'efficacité et l'innocuité de ce médicament n'ont pas été déterminées chez les enfants. L'emploi d'œstrogènes chez des filles prépubères entraîne une croissance prématurée des seins ainsi qu'une kératinisation du vagin, et peut provoquer des saignements vaginaux.

Comme on a observé que l'administration répétée de fortes doses d'œstrogènes durant une période prolongée accélère la soudure des épiphyses, il faut éviter d'amorcer une hormonothérapie avant que se soudent les cartilages épiphysaires pour ne pas compromettre la croissance de l'enfant.

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Dans le volet de l'étude Women's Health Initiative (WHI) portant sur l'administration d'œstrogènes seuls, on a signalé un risque accru d'AVC chez les femmes ménopausées âgées de 65 ans ou plus recevant des œstrogènes par rapport à celles qui avaient reçu un placebo (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque cardiovasculaire *et* ESSAIS CLINIQUES**).

Le nombre de femmes âgées ayant participé aux études cliniques sur la crème vaginale Premarin^{MD} n'était pas suffisant pour déterminer si les effets de celle-ci diffèrent chez les femmes de plus de 65 ans comparativement aux femmes plus jeunes.

Renseignements destinés aux patientes
L’effet de PREMARIN sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n’a fait l’objet d’aucune étude.

Surveillance et analyses de laboratoire

Avant d'utiliser la crème vaginale Premarin[MD], la patiente doit subir un examen physique complet, incluant la mesure de sa tension artérielle. Le médecin doit faire un examen des seins et un examen pelvien adéquats ainsi qu’un test de Papanicolaou. Une biopsie de l’endomètre ne doit être faite que si cela est indiqué. La patiente devrait aussi subir certains tests de base, notamment une mammographie, une mesure de la glycémie et des taux sanguins de calcium, de triglycérides et de cholestérol et les épreuves fonctionnelles hépatiques. Il faut confirmer l’absence de grossesse avant d’amorcer le traitement, et effectuer périodiquement des bilans de santé et des évaluations soigneuses des avantages par rapport aux risques pendant une œstrogénothérapie ou une hormonothérapie substitutives. Le premier examen de suivi devrait avoir lieu après trois à six mois de traitement pour évaluer l’effet de ce dernier. Par la suite, la patiente devrait subir un examen au moins une fois par année. Le médecin devra prévoir les examens appropriés, à intervalles réguliers.

La fréquence des mammographies doit être basée sur l’âge de la patiente, les facteurs de risque et les résultats des mammographies antérieures.

L’importance de pratiquer régulièrement l’auto-examen des seins doit être expliquée à la patiente.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour ce qui concerne l’induction possible de néoplasmes malins et les autres effets indésirables semblables à ceux des contraceptifs oraux.

Les effets indésirables suivants ont aussi été signalés lors de l’usage d’une crème vaginale renfermant des œstrogènes conjugués ou constituent des effets indésirables des œstrogénothérapies ou des hormonothérapies substitutives.

Troubles sanguins et lymphatiques

Altération des épreuves de la coagulation (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Interactions médicament-analyse de laboratoire**).

Troubles cardiaques

Palpitations, hausse tensionnelle (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), thrombose coronarienne, embolie pulmonaire, thrombose veineuse, infarctus du myocarde.

Troubles endocriniens

Hausse de la glycémie, réduction de la tolérance au glucose, puberté précoce.

Troubles oculaires

Lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose vasculaire rétinienne et névrite optique), troubles visuels, accentuation de la courbure de la cornée, intolérance aux lentilles cornéennes.

Troubles gastro-intestinaux

Nausées, vomissements, malaises abdominaux (crampes, tension, douleur, ballonnements), pancréatite, colite ischémique.

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fatigue, modifications de l'appétit, du poids corporel et de la libido, aggravation de la porphyrie, hypocalcémie (chez les patientes ayant des antécédents d'hypocalcémie), oedème de Quincke, hypersensibilité, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, élévation de la triglycéridémie.

Troubles hépatobiliaires

Trouble de la vésicule biliaire, ictère cholestatique.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs

Douleurs musculosquelettiques, y compris des douleurs à la jambe non reliées à une thromboembolie (habituellement transitoires, d'une durée de trois à six semaines), arthralgie, crampes aux jambes.

Néoplasmes bénins

Altérations fibrokystiques; augmentation du volume d'hémangiomes hépatiques; stimulation de la croissance de méningiomes bénins.

Troubles du système nerveux

Exacerbation des crises migraineuses, céphalées, migraines, étourdissements, AVC, exacerbation de la chorée.

Troubles de santé mentale

Dépression, nervosité, irritabilité, troubles de l'humeur, démence.

Troubles rénaux et urinaires

Syndrome rappelant une cystite, dysurie, rétention sodique, œdème.

Troubles de l'appareil génital et des seins

Saignements utérins anormaux, fluctuation du flux menstruel, dysménorrhée/douleur pelvienne, démangeaisons ou pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre, symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel, reprise évolutive de l'endométriose, modifications de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales, sensibilité, douleur et distension mammaires, galactorrhée, écoulement mamelonnaire, aménorrhée, augmentation de la taille des fibromyomes utérins, vaginite, réactions d'inconfort vulvo-vaginal au lieu d'application comprenant sensation de brûlure, irritation et prurit génital, candidose vaginale, leucorrhée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Chloasma ou mélasme pouvant persister après l'arrêt du médicament, érythème polymorphe, érythème noueux, éruptions hémorragiques, chute de cheveux, hirsutisme et acné, réactions allergiques et éruption cutanée, éruption généralisée, urticaire, pigmentation de la peau, prurit.

Troubles vasculaires

Cas isolés de thrombophlébite et de troubles thromboemboliques.

Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement ceux que l'on

retrouve en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Posologie à doses faibles

Dans une étude de 12 semaines comparative avec placebo, menée à double insu après répartition aléatoire sur une crème vaginale d'œstrogènes conjugués (crème vaginale Premarin[MD] [CVP]), 423 femmes ménopausées ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude et ont été intégrées dans toutes les analyses d'innocuité : 143 femmes du groupe de traitement CVP-21/7 (0,5 g/jour de CVP durant 21 jours, suivis de 7 jours de pause), 72 femmes du groupe placebo correspondant; 140 femmes du groupe de traitement CVP-2 fois par semaine (0,5 g) et 68 femmes du groupe placebo correspondant. Une phase de prolongation de 40 semaines sans insu a été menée, au cours de laquelle 394 patientes, dont des patientes sous placebo dans la première phase de l'étude, ont suivi un traitement avec la crème vaginale Premarin[MD]. Dans cette étude, on n'a pas relevé de différences significatives sur le plan statistique en ce qui a trait aux effets indésirables entre la crème vaginale Premarin[MD] et le placebo. Le tableau 1 présente les effets indésirables les plus courants survenus à une fréquence ≥ 1 %.

Tableau 1: Nombre (%) de patientes ayant rapporté des effets indésirables survenus durant le traitement à une fréquence ≥ 1 %

	Traitement			
Effets indésirables (regroupés par appareil ou système)[a]	CVP 21/7 n = 143 (%)	Placebo 21/7 n = 72 (%)	CVP 2 fois par sem. n = 140 (%)	Placebo 2 fois par sem. n = 68 (%)
ORGANISME DANS SON ENSEMBLE				
Douleur abdominale	11 (7,7)	2 (2,8)	9 (6,4)	6 (8,8)
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE				
Hypertension	2 (1,4)	2 (2,8)	5 (3,6)	0
Migraine	2 (1,4)	0	0	2 (2,9)
APPAREIL DIGESTIF				
Distension abdominale	2 (1,4)	1 (1,4)	2 (1,4)	1 (1,5)
Nausées	5 (3,5)	4 (5,6)	3 (2,1)	4 (5,9)
Vomissement	3 (2,1)	2 (2,8)	3 (2,1)	3 (4,4)
MÉTABOLISME ET NUTRITION				
Œdème périphérique	2 (1,4)	0	0	0
Gain pondéral	3 (2,1)	1 (1,4)	1 (0,7)	0
APPAREIL LOCOMOTEUR				
Arthralgie	4 (2,8)	5 (6,9)	5 (3,6)	4 (5,9)
PEAU ET ANNEXES CUTANÉES				
Prurit	3 (2,1)	1 (1,4)	5 (3,6)	0

Éruption cutanée	3 (2,1)	1 (1,4)	5 (3,6)	0
APPAREIL GÉNITO-URINAIRE				
Douleur aux seins	8 (5,6)	2 (2,8)	4 (2,9)	0
Cystite	1 (0,7)	1 (1,4)	2 (1,4)	1 (1,5)
Leucorrhée	3 (2,1)	2 (2,8)	4 (2,9)	6 (8,8)
Métrorragie	3 (2,1)	2 (2,8)	0	1 (1,5)
Hémorragie vaginale	1 (0,7)	1 (1,4)	2 (1,4)	2 (2,9)
Vaginite	8 (5,6)	3 (4,2)	7 (5,0)	3 (4,4)
Vulvovaginite	0	1 (1,4)	2 (1,4)	0
a. Le nombre total d'effets indésirables par système ou appareil ne correspond pas nécessairement au nombre total de patientes puisqu'une patiente peut avoir signalé deux manifestations différentes ou plus.				

Autres effets indésirables rapportés dans des essais cliniques (fréquence < 1 %)

Voici les effets indésirables qui ont été signalés à une fréquence < 1 %, sans tenir compte de leur relation avec la crème vaginale Premarin[MD].

Organisme dans son ensemble : carcinome, frissons, kyste, fièvre, douleur au point d'injection

Système cardiovasculaire : trouble cardiovasculaire décelé à l'examen physique, hémorragie, palpitations, tachycardie

Appareil digestif : chéilite, cholécystite, cholélithiase, colite, éructation, œsophagite, gastrite, gingivite, augmentation de l'appétit, candidose buccale, abcès parodontal, ténesme

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hyperlipémie

Appareil locomoteur : trouble osseux, spasmes musculaires, raideur musculosquelettique

Système nerveux : agitation, trouble de l'attention/hyperactivité, confusion, hostilité, troubles de la mémoire

Appareil respiratoire : trouble pleural, augmentation des expectorations

Peau et annexes cutanées : alopécie, troubles capillaires, herpès, zona, dermatite lichéniforme, transpiration nocturne, érythème solaire, urticaire

Organes sensoriels : sécheresse oculaire, trouble auriculaire, douleur oculaire, trouble de la sécrétion et de l'écoulement des larmes

Appareil génito-urinaire : troubles des seins, troubles de l'endomètre, œdème génital, hématurie, douleur urétrale, incontinence urinaire, urines anormales, augmentation du volume des fibromes utérins

<u>Si des manifestations indésirables persistent, il y aurait lieu de reconsidérer la prescription de l'hormonothérapie substitutive.</u>

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament
Les effets indésirables suivants ont été constatés lors de l'emploi de la crème vaginale Premarin^MD^. Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

Appareil génito-urinaire
Saignements utérins anormaux/microrragie; dysménorrhée/douleur pelvienne; augmentation du volume des fibromyomes utérins; vaginite (y compris des cas de candidose vaginale); modification des sécrétions cervicales; syndrome rappelant une cystite; réactions d'inconfort vulvo-vaginal au lieu d'application comprenant sensation de brûlure, irritation et prurit génital; hyperplasie endométriale; cancer de l'endomètre; puberté précoce; leucorrhée.

Seins
Sensibilité, augmentation de volume, douleur, écoulement mammaire; altérations fibrokystiques; cancer, gynécomastie chez les hommes.

Appareil cardiovasculaire
Thrombose veineuse profonde; embolie pulmonaire; infarctus du myocarde; accident vasculaire cérébral; élévation de la tension artérielle.

Appareil digestif
Nausées, vomissements; douleurs abdominales, ballonnements; fréquence accrue de cholécystopathie.

Peau
Chloasma pouvant persister après l'arrêt du traitement; chute des cheveux; hirsutisme, éruption cutanée.

Yeux
Thrombose vasculaire rétinienne; intolérance aux lentilles cornéennes.

Système nerveux central
Céphalées; migraines; étourdissements; dépression mentale; nervosité; troubles de l'humeur; irritabilité; démence.

Divers
Perte ou gain de poids; intolérance au glucose; œdème; arthralgies; crampes dans les jambes; modification de la libido; urticaire; réactions anaphylactiques; exacerbation de l'asthme; élévation de la triglycéridémie, hypersensibilité.

D'autres effets indésirables ont été signalés chez des patientes qui prenaient d'autres types d'hormonothérapie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions entre la crème vaginale Premarin^MD et d'autres médicaments.

Aperçu

Les études in vitro et in vivo ont montré que les œstrogènes sont métabolisés partiellement par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Par conséquent, les inducteurs ou les inhibiteurs de la CYP3A4 peuvent modifier la biotransformation des médicaments renfermant des œstrogènes. Les inducteurs de la CYP3A4 comme les médicaments à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*), le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine et la dexaméthasone peuvent réduire la concentration plasmatique des œstrogènes et, de ce fait, diminuer leurs effets thérapeutiques ou modifier le profil des saignements utérins. Les inhibiteurs de la CYP3A4, comme la cimétidine, l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir et le jus de pamplemousse, peuvent accroître la concentration plasmatique des œstrogènes et causer des effets indésirables.

Interactions médicament-médicament

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions entre la crème vaginale Premarin^MD et d'autres médicaments (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Aperçu**).

Interactions médicament-aliment

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions entre la crème vaginale Premarin^MD et les aliments (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Aperçu**).
Les inhibiteurs de la CYP3A4, comme le jus de pamplemousse, peuvent accroître le taux plasmatique de 17ß-œstradiol et causer des effets indésirables.

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions entre la crème vaginale PremarinMD et les plantes médicinales (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Aperçu**).

.

Interactions médicament-analyse de laboratoire

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de la crème vaginale Premarin^MD sur les épreuves de laboratoire.

Les produits contenant des œstrogènes peuvent modifier les résultats de certains tests endocriniens et hépatiques :

- prolongation du temps de prothrombine et du temps de céphaline; augmentation des taux de fibrinogène et de l'activité du fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire provoquée par la noradrénaline et diminution de l'antithrombine III;
- intolérance au glucose;
- augmentation des taux plasmatiques de cholestérol HDL et de cholestérol HDL2, diminution de la concentration de cholestérol LDL, augmentation de la concentration sérique de triglycérides et de phospholipides;
- augmentation de la concentration de globuline fixant la thyroxine (TBG), ce phénomène entraînant une hausse de la concentration totale de thyroxine circulante (T_4) déterminée par chromatographie sur colonne ou dosage radio-immunologique; réduction de la fixation de T_3 sur une résine, ce qui traduit l'élévation du taux de TBG; aucune modification de la concentration de T_4 libre;
- augmentation possible des taux sériques d'autres protéines de liaison, par exemple la transcortine (CBG) et la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), entraînant respectivement une augmentation des taux de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels circulants; aucune modification des concentrations d'hormones libres ou biologiquement actives;
- réduction possible de la réaction à la métyrapone.

Les résultats des analyses de laboratoire susmentionnées sont fiables seulement si le traitement est interrompu depuis deux à quatre semaines.

Interactions médicament-mode de vie

L'abus d'alcool durant une HTS peut entraîner une hausse de la concentration d'estradiol dans le sang circulant.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut toujours soupeser minutieusement les avantages et les risques de l'hormonothérapie substitutive, en tenant compte des risques liés à la durée du traitement. La crème vaginale Premarin^{MD} seule ou en association avec un traitement progestatif devrait être prescrite à la dose efficace la plus faible et limitée à la période la plus brève compatible avec les objectifs du traitement et les risques propres à chaque femme. Il faut réévaluer les patientes périodiquement, selon le tableau clinique, afin de déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement (voir l'encadré sur les mises en garde et les précautions importantes). Les femmes non hystérectomisées doivent être soumises aux épreuves diagnostiques appropriées, par exemple une biopsie de l'endomètre, s'il y a lieu, pour écarter la possibilité de néoplasme malin en cas de saignement vaginal anormal persistant ou récidivant de cause indéterminée. En l'absence de données comparables, on doit présumer que toutes les préparations d'œstrogènes et les associations œstroprogestatives comportent des risques similaires.

L'hormonothérapie substitutive (HTS), qu'elle soit à base d'estrogènes seuls ou qu'elle associe des estrogènes et un progestatif, ne doit être poursuivie que si les bienfaits l'emportent sur les risques pour la patiente.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Le traitement de la vaginite atrophique, de la dyspareunie ou du kraurosis vulvæ par la crème vaginale Premarin^{MD} devrait être cyclique et de courte durée seulement.

Il faut administrer la crème vaginale Premarin^{MD} à la posologie efficace la plus faible et réévaluer périodiquement la nécessité de maintenir l'œstrogénothérapie.

Pour le traitement d'entretien, il faut prescrire la dose la plus faible qui s'avère efficace et réévaluer périodiquement la nécessité de l'HTS.

Il arrive que les femmes hystérectomisées ayant des antécédents d'endométriose doivent aussi prendre un progestatif (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endométriose**).

Posologie

Il faut privilégier la dose la plus faible qui permet de maîtriser les symptômes.

Faible dose

La crème vaginale Premarin^{MD} (0,5 g) est administrée par voie vaginale ou par application topique deux fois par semaine (par exemple, le lundi et le jeudi).

Dose maximale recommandée
La crème vaginale Premarin^{MD} est administrée par voie vaginale ou par application topique en traitement cyclique (traitement quotidien durant 21 jours, suivi d'une pause de 7 jours). En général, la patiente doit commencer le traitement à la dose quotidienne de 0,5 g. La dose peut ensuite être réglée (de 0,5 à 2 g) selon la réponse de la patiente au traitement.

Il faut prendre les mesures diagnostiques appropriées pour écarter la possibilité de néoplasme malin dans les cas de saignements vaginaux anormaux persistants ou récidivants.

Mode d'emploi de l'applicateur :

1. Retirer le capuchon.
2. Visser la buse de l'applicateur sur le tube.
3. Presser délicatement le tube jusqu'à l'expulsion, dans le cylindre, d'une quantité de crème suffisante pour atteindre la dose prescrite.
4. Dévisser l'applicateur.
5. Introduire l'applicateur dans l'orifice vaginal.
6. Pour libérer le médicament, enfoncer le piston.

Nettoyage : Retirer le piston du cylindre. Nettoyer avec du savon doux et de l'eau tiède. NE PAS IMMERGER DANS L'EAU BOUILLANTE.

Dose oubliée

Si une patiente oublie de prendre une dose, elle doit la prendre dès que possible. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, la patiente doit sauter la dose oubliée et prendre la suivante à l'heure prévue. Il ne faut pas prendre deux doses en même temps.

Administration

Par voie vaginale.

En général, quand on prescrit une œstrogénothérapie à une patiente non hystérectomisée, on doit aussi envisager de prescrire un progestatif pour réduire le risque de cancer de l'endomètre.

SURDOSAGE

Symptômes d'un surdosage
Aucun effet nocif grave aigu n'a été signalé chez de nombreux jeunes enfants ayant ingéré des quantités importantes de contraceptifs oraux ou d'autres produits renfermant des œstrogènes.

Une surdose d'œstrogènes peut provoquer des nausées, une gêne mammaire, une rétention aqueuse, des ballonnements et un saignement vaginal chez les femmes.

Traitement d'un surdosage
Il n'existe aucun antidote spécifique, et tout traitement ultérieur qui s'imposerait doit être symptomatique.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

En général, les œstrogènes agissent en se liant à des récepteurs nucléaires dans les tissus œstrogénosensibles. Jusqu'à présent, deux récepteurs des œstrogènes ont été identifiés. Leur proportion varie selon les tissus. On a retrouvé des récepteurs des œstrogènes dans différents tissus, comme la paroi des vaisseaux sanguins, les tissus de l'appareil reproducteur, du sein, du cerveau, du foie et des os de la femme. Les œstrogènes circulants modulent la sécrétion hypophysaire de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH), deux gonadotrophines, par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Par leur action, les œstrogènes réduisent les taux de ces gonadotrophines, qui sont élevés après la ménopause.

Les œstrogènes endogènes sont principalement responsables du développement et du maintien de l'appareil génital et des caractères sexuels secondaires féminins. Par action directe, ils déterminent la croissance et le développement de l'utérus, des trompes de Fallope et du vagin. De concert avec d'autres hormones, notamment les hormones hypophysaires et la progestérone, ils assurent le développement des seins en stimulant la croissance des canaux galactophores, le développement du stroma et l'accumulation de tissu adipeux. Les œstrogènes, en association étroite avec d'autres hormones, surtout la progestérone, interviennent dans la phase ovulatoire du cycle menstruel et la grossesse, et stimulent la libération des gonadotrophines hypophysaires. Indirectement, ils contribuent également au modelage du squelette, au maintien du tonus et de l'élasticité des tissus de soutien du cœur, de la peau et des structures urogénitales en augmentant la production de collagène, aux modifications des épiphyses des os longs déterminant la poussée de croissance pubertaire et y mettant fin, à l'apparition des poils axillaires et pubiens ainsi qu'à

la pigmentation des mamelons et des organes génitaux. Le déclin de l'activité œstrogénique et progestative ovarienne à la fin du cycle œstral peut déclencher les menstruations, bien que l'arrêt de la sécrétion de progestérone soit le plus important facteur du cycle ovulatoire à la maturité. Toutefois, au cours du cycle préovulatoire ou anovulatoire, les œstrogènes sont le principal facteur qui détermine le début des règles.

Bien que les œstrogènes circulants soient maintenus en état d'équilibre dynamique par des interconversions métaboliques, l'œstradiol est le principal œstrogène intracellulaire chez l'humain et son action sur les récepteurs est nettement plus élevée que celle de ses métabolites, l'œstrone et l'œstriol.

La principale source d'œstrogènes chez la femme adulte ayant un cycle menstruel normal est le follicule ovarien, qui sécrète de 70 à 500 mcg d'œstradiol par jour, selon la phase du cycle. Après la ménopause, la majeure partie des œstrogènes endogènes est produite par les tissus périphériques qui transforment l'androstènedione, sécrétée par la corticosurrénale, en œstrone. Ainsi, l'œstrone et son sulfoconjugué, le sulfate d'œstrone, sont les œstrogènes circulants les plus abondants chez les femmes ménopausées.

Les œstrogènes circulants modulent la sécrétion hypophysaire de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH), deux gonadotrophines, par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. L'œstrogénothérapie agit en réduisant les taux de ces hormones qui augmentent chez les femmes ménopausées.

Les produits renfermant des œstrogènes agissent en régulant la transcription d'un nombre limité de gènes. Ils peuvent exercer une action directe à la surface de la cellule par un mécanisme dans lequel n'interviennent pas les récepteurs œstrogéniques ou agir directement avec le récepteur œstrogénique à l'intérieur de la cellule. Ils traversent la membrane cellulaire, se distribuent dans la cellule et se lient au récepteur œstrogénique nucléaire, protéine fixatrice de l'ADN présente dans les tissus œstrogénosensibles, qu'ils activent. Le récepteur des œstrogènes activé se lie à des séquences spécifiques d'ADN, ou éléments hormonosensibles, ce qui stimule la transcription des gènes adjacents, d'où les effets observés.

Les œstrogènes utilisés en thérapie sont également bien absorbés par la peau et les muqueuses. Lorsqu'ils sont appliqués localement, leur absorption est habituellement suffisante pour que des effets généraux soient observés. Lorsque les œstrogènes sont conjugués avec des groupes aryles ou alkyles pour l'administration parentérale, l'absorption des préparations huileuses est ralentie et la durée d'action, prolongée, de telle sorte que l'absorption d'une injection intramusculaire unique de valérate ou de cypionate d'œstradiol s'échelonne sur plusieurs semaines.

Pharmacodynamique

À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée pharmacodynamique sur les œstrogènes conjugués administrés seuls.

Les œstrogènes conjugués utilisés à des fins thérapeutiques sont solubles dans l'eau et sont bien absorbés par la peau, les muqueuses et le tube digestif après leur libération du produit pharmaceutique.

Effets sur les symptômes vasomoteurs liés à un déficit œstrogénique
Des bouffées de chaleur, sensation de chaleur intense à la partie supérieure du tronc et au visage accompagnée d'une rougeur de la peau et de transpiration, surviennent chez environ 80 % des femmes à la suite du déclin des hormones ovariennes. Ces symptômes vasomoteurs se manifestent que la ménopause soit spontanée ou provoquée par chirurgie, mais peuvent être plus intenses chez les femmes qui subissent une ménopause provoquée. Les bouffées de chaleur peuvent débuter avant l'arrêt des menstruations.

Pharmacocinétique

Absorption
Les œstrogènes conjugués sont solubles dans l'eau et sont bien absorbés par la peau, les muqueuses et le tube digestif après leur libération du produit pharmaceutique.

Distribution
La distribution des œstrogènes exogènes est semblable à celle des œstrogènes endogènes. Les oestrogènes sont largement distribués dans l'organisme et se trouvent généralement en plus grande concentration dans les organes cibles des hormones sexuelles. Les oestrogènes circulent dans le sang en grande partie liés à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et à l'albumine.

Métabolisme
Le métabolisme des œstrogènes se déroule principalement dans le foie (effet de premier passage), mais aussi dans certains tissus cibles. Des processus métaboliques complexes entretiennent un équilibre dynamique entre les formes circulantes conjuguées et non conjuguées (continuellement interconverties, surtout entre l'œstrone et l'œstradiol) et entre les formes estérifiées et non estérifiées.

Bien que les œstrogènes administrés par voie autre qu'orale ne subissent pas un véritable métabolisme de premier passage, ils n'en sont pas moins soumis à une capture et à un métabolisme hépatiques considérables ainsi qu'au recyclage entérohépatique. Le métabolisme et l'inactivation se produisent surtout dans le foie. Certains œstrogènes sont excrétés dans la bile;

toutefois, ils sont réabsorbés dans l'intestin et réacheminés vers le foie par le système porte. Les conjugués œstrogéniques hydrosolubles sont fortement acides et sont ionisés dans les liquides organiques, ce qui favorise l'excrétion rénale, la réabsorption tubulaire étant minime.

Administrés par voie orale, les œstrogènes naturels et leurs esters sont presque entièrement métabolisés (effet de premier passage) et circulent surtout sous forme de sulfate d'œstrone, bien qu'on trouve d'autres variétés œstrogéniques, conjuguées ou non, en faible quantité. Il en résulte donc une puissance moindre. Par contre, les œstrogènes de synthèse comme l'éthinyloestradiol et les œstrogènes non stéroïdiens sont dégradés très lentement dans le foie et dans d'autres tissus, ce qui leur confère une grande puissance.

Excrétion
Une certaine proportion des œstrogènes sont excrétés dans la bile, puis réabsorbés dans l'intestin et retournés au foie par le système porte. Au cours de cette recirculation entérohépatique, les œstrogènes sont désulfatés, puis resulfatés, et sont dégradés par conversion en formes moins actives (œstriol et autres), par oxydation en substances non œstrogéniques (les catécholoestrogènes, qui participent au métabolisme des catécholamines, principalement dans le système nerveux central), et par glycuroconjugaison (les acides résultants étant ensuite rapidement excrétés dans l'urine).

L'œstradiol, l'œstrone et l'œstriol sont éliminés dans l'urine avec les dérivés glucuroconjugués et sulfoconjugués.

Populations particulières et états pathologiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée dans des populations particulières, y compris des patientes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15 et 30 °C.
Garder hors de la portée des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Rien de particulier n'est nécessaire.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La crème vaginale PrPREMARINMD est offerte en tubes de 14 g, où chaque gramme renferme

0,625 mg d’œstrogènes conjugués, D.N.C. Un applicateur de plastique gradué est fourni.

Ingrédients non médicamenteux	Alcool cétylique, alcool phénéthylique, cire blanche, cire d’esters cétyliques, eau purifiée, glycérol, huile minérale, monostéarate de glycéryle, monostéarate de propylèneglycol, stéarate de méthyle, sulfate sodique de lauryle.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune Œstrogènes conjugués D.N.C.

Nom chimique : Sans objet

Formule et masse moléculaires : Sans objet

Formule développée : Sans objet

Description : Les œstrogènes conjugués D.N.C. sont un mélange d'œstrogènes de source exclusivement naturelle, sous forme de sels sodiques de sulfates d'œstrogènes hydrosolubles représentant la composition moyenne du matériel provenant de l'urine de juments gravides. Ils renferment au moins les œstrogènes suivants : œstrone, équiline, 17α−dihydroéquiline, 17α−œstradiol, équilénine, 17α-dihydroéquilénine, 17β−dihydroéquiline, 17β−dihydroéquilénine, 17β-œstradiol et δ-8,9-déhydrœstrone sous forme de sels d'esters de sulfate.

ESSAIS CLINIQUES

Effets sur l'atrophie vulvaire et vaginale

Une étude prospective de 12 semaines comparative avec placebo, a été menée à double insu après répartition aléatoire afin de comparer l'innocuité et l'efficacité de deux schémas posologiques de la crème vaginale Premarin^{MD} pour traiter les symptômes d'atrophie vulvaire et vaginale d'intensité modérée à grave attribuables à la ménopause. Les deux schémas posologiques, comparés à des schémas correspondants sous placebo, étaient les suivants : 0,5 g (contenant 0,3 mg d'œstrogènes conjugués) de crème vaginale Premarin^{MD} administré 2 fois par semaine, et 0,5 g (contenant 0,3 mg d'œstrogènes conjugués) de crème vaginale Premarin^{MD} administré en mode cyclique durant 21 jours suivis de 7 jours de pause. La phase initiale de 12 semaines à double insu a été suivie d'une phase de prolongation sans insu afin d'évaluer l'innocuité sur l'endomètre durant 52 semaines. Au total, 423 femmes ménopausées âgées de 44 à 77 ans (âge moyen : 57,8 ans), en bonne santé générale, ont été réparties au hasard dans cette

étude. Au début de l'étude, ces femmes avaient un pourcentage de cellules superficielles ≤ 5 d'après un frottis vaginal, un pH vaginal ≥ 5,0, et un symptôme d'atrophie vulvaire et vaginale d'intensité modérée à grave, signalé comme étant le plus gênant. La majorité de ces femmes (92,2 %) étaient de race blanche (n = 390); 7,8 % entrant dans d'autres catégories (n = 33). Chez toutes les participantes, on a évalué l'amélioration de la modification moyenne entre le début de l'étude et la 12e semaine des paramètres d'efficacité principaux : symptôme d'atrophie vulvaire et vaginale le plus gênant (défini comme le symptôme d'intensité modérée à grave indiqué par la femme elle-même comme le plus gênant au début de l'étude), le pourcentage des cellules superficielles et celui des cellules parabasales du vagin, et le pH vaginal.

Durant la phase de 12 semaines à double insu, on a relevé une différence moyenne significative sur le plan statistique par rapport au placebo, entre le début de l'étude et la 12e semaine, du symptôme de dyspareunie dans le cas des deux schémas posologiques de la crème vaginale PremarinMD (soit 0,5 g 2 fois par semaine et 0,5 g/jour durant 21 jours, suivis de 7 jours de pause). On a aussi constaté pour chaque schéma posologique de la crème vaginale PremarinMD, par rapport au placebo, une augmentation significative sur le plan statistique du pourcentage des cellules superficielles à la 12e semaine (28 % et 26 %, respectivement, comparativement à 3 et 1 % dans le groupe placebo correspondant), une baisse significative sur le plan statistique des cellules parabasales (-61 % et -58 %, respectivement, comparativement à -21 % et à -7 % dans le groupe placebo correspondant) et une réduction moyenne significative sur le plan statistique du pH vaginal entre le début de l'étude et la 12e semaine (-1,62 et -1,57, respectivement, comparativement à -0,36 et -0,26 dans le groupe placebo correspondant).

L'innocuité sur l'endomètre a été évaluée à la 52e semaine au moyen d'une biopsie de l'endomètre chez toutes les participantes réparties aléatoirement. Aucun cas d'hyperplasie de l'endomètre ni de carcinome de l'endomètre n'a été rapporté chez les 155 femmes (83 sous le schéma 21/7, et 72 sous le schéma 2 fois par semaine) qui avaient terminé la phase de 52 semaines en ayant respecté le suivi complet et dont les biopsies de l'endomètre étaient évaluables.

Études publiées

Symptômes vasomoteurs et atrophie vaginale

L'étude Women's HOPE (Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen) est un essai clinique à répartition aléatoire qui avait pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de faibles doses d'œstrogènes équins conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone chez les femmes ménopausées. Le protocole prévoyait une étude principale d'un an pour évaluer l'efficacité de faibles doses d'œstrogènes équins conjugués associés ou non à l'acétate de médroxyprogestérone pour soulager les symptômes vasomoteurs et l'atrophie vulvaire et vaginale. Cette étude a réuni 2 673 femmes ménopausées, en bonne santé, non hystérectomisées, âgées de 40 à 65 ans (âge

moyen de 53,3 ans), y compris 241 sujets évaluables pour l'effet sur les symptômes vasomoteurs.

Les mesures d'efficacité étaient la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur quotidiennes ainsi que l'indice de maturation vaginale déterminé à partir du frottis de Papanicolaou pour évaluer l'atrophie vaginale.

Les patientes ont été réparties en huit groupes de traitement :
0,625 mg/jour d'oestrogènes équins conjugués; 0,625 mg/jour d'oestrogènes équins conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; 0,45 mg/jour d'oestrogènes équins conjugués; 0,45 mg/jour d'oestrogènes équins conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; 0,45 mg/jour d'oestrogènes équins conjugués plus 1,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; 0,3 mg/jour d'oestrogènes équins conjugués; 0,3 mg/jour d'oestrogènes équins conjugués plus 1,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; placebo.

Principales observations pour les symptômes vasomoteurs : Tous les groupes de traitement actif présentaient une réduction significative du nombre moyen de bouffées de chaleur par rapport au départ après une semaine ou deux ($p < 0,01$) et par rapport au placebo après deux ou trois semaines ($p < 0,001$).

Nombre de bouffées de chaleur

- Pour le groupe sous placebo, le nombre quotidien moyen de bouffées de chaleur a diminué de la 1re à la 12e semaine, passant de 10 à 5 environ, puis est resté autour de 5 jusqu'au 13e cycle.
- Pour le groupe sous 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone, le nombre quotidien moyen de bouffées de chaleur a diminué de la 1re à la 12e semaine, passant de 10 à 1 environ, puis a baissé jusqu'à 0,5 environ au 13e cycle. La différence par rapport au placebo était significative ($p < 0,5$) de la 2e semaine jusqu'à la fin du 13e cycle.

Intensité des bouffées de chaleur
Le score d'intensité des bouffées de chaleur était de 1, 2 ou 3 selon que les bouffées étaient légères, moyennes ou fortes.

- Pour le groupe sous placebo, l'intensité quotidienne moyenne des bouffées de chaleur a diminué de la 1re à la 12e semaine, passant de 2,1 à 1,7 environ, puis est restée autour de 1,7 jusqu'au 13e cycle.
- Pour le groupe sous 0,625 mg/jour d'oestrogènes équins conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone, l'intensité quotidienne moyenne des bouffées de chaleur a diminué de la 1re à la 12e semaine, passant de 2,1 à 0,5 environ, puis a baissé jusqu'à 0,2 environ au 13e cycle. La différence par rapport au placebo était significative ($p < 0,5$) de la 2e semaine jusqu'à la fin du 13e cycle.

Principales observations pour l'atrophie vulvaire et vaginale : Tous les groupes de traitement actif présentaient une augmentation significative du pourcentage de cellules superficielles par rapport au départ aux 6e et 13e cycles ($p < 0,001$) et par rapport au placebo aux 6e et 13e cycles ($p < 0,001$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** dans la partie des **RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**.

TOXICOLOGIE

Les œstrogènes équins conjugués (Premarin^{MD}) ont fait l'objet d'études de toxicité aiguë.

Toxicité aiguë
Premarin^{MD}

Dans les études réalisées par Wyeth, Premarin (125 mg/kg) a été administré par voie orale. La DL_{50} de Premarin administré par voie orale ou intrapéritonéale à des souris CD-1 et à des rats CD des deux sexes était supérieure à 125 mg/kg.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

1. Akkad AA, Halligan AW, Abrams K, al-Azzawi F. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1997; 89:97-103.

2. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, *et al*. Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures. *JAMA* 2003; 290:1739-48.

3. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, *et al*. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women with Hysterectomy. *JAMA* 2004; 291:1701-1712.

4. Annas A, Carlström K, Alván G. The effect of ketoconazole and diltiazem on oestrogen metabolism in postmenopausal women after single dose oestradiol treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:334-336.

5. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe, D, *et al*. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*.2009;16(4):719-727.

6. Carlström K, Karlgren E, Furuhjelm M, Ryd-Kjellén E, *et al*. Effects of intravaginal oestrogen treatment upon the vaginal absorption of conjugated equine oestrogens. *Maturitas* 1982; 4:277.

7. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, *et al*. Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density. *JAMA* 2003; 290:1729-38.

8. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, *et al*. The Women's Health Initiative Randomized Trial. Influence of Estrogen plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2003; 289(24):3243-53.

9. Deutsch S, Ossowski R, and Benjamin I. Comparison between degree of systemic absorption of vaginally and orally administered estrogens at different dose levels in post-menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139(8):967-8.

10. Gelfand MM, and Ferenczy A. A prospective 1-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: Effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1989; 74 (3, Part I): 398-402.

11. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, *et al*. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):49-57.

12. Gray LA. Treatment of atrophic vaginitis. *J Ky Med Assoc* 1979; 77:350.

13. Handa VL, Bachus KE, Johnston WW, Robboy SJ, Hammond CB. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens. Systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet & Gynecol* 1994; 84:215-8.

14. Hassager C, Christiansen C. Blood pressure during oestrogen/progestogen substitution therapy in healthy post-menopausal women. *Maturitas* 1988; 9(4):315-23.

15. Hintz BL, Kagan AR, Gilbert HA, Rao AR, Chan P, Nussbaum H. Systemic absorption of conjugated estrogenic cream by the irradiated vagina. *Gynecol Oncol* 1981; 12:75-82.

16. Horwitz RI, and Feinstein AR. Intravaginal estrogen creams and endometrial cancer. No causal association found. *JAMA* 1979; 241:1266.

17. Hulley S, Furberg C, Barrett-Conner E, Cauley J, Grady D, Haskell W, *et al*. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy (HERS II). *JAMA* 2002; 288(1):58-66.

18. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280(7):605-13.

19. Bélisle S, Blake J, Johnston S., *et al*. The Detection and Management of Vaginal Atrophy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26(5):503-8.

20. Lacey JV, Mik PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schainer C. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288(3): 334-41.

21. Li C, Malone K, Porter P, Weiss N, Tang M, Cushing-Hauzen K, Daling J. Relationship Between Long Durations and Different Regimens of HormoneTherapy and Risk of Breast Cancer. *JAMA* 2003; 289(24):3254-63.

22. Lind T, Cameron EC, Hunter WM, Leon C, Moran PF, Oxley A, *et al*. A prospective, controlled trial of six forms of hormone replacement therapy given to postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86(3):1-29.

23. Mack TM, Pike MC, Henderson BE, Pfeffer RI, Gerkins VR, Arthur M, *et al*. Estrogens and Endometrial Cancer in a Retirement Community. *N Eng J Med* 1976; 294:1262.

24. Mandel FP, Geola FL, Meldrum DR, Lu JHK, Eggena P, Sambhi MP, Hershman JM, *et al*. Biological effects of various doses of vaginally administered conjugated equine estrogens in post-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:133-9.

25. Manonai J, Theppisai U, Suthutvoravut S, Udomsubpayakul U, Chittacharoen A, *et al*. The Effect of Estradiol Vaginal Tablet and Conjugated Estrogen Cream on Urogenital Symptoms in Postmenopausal Women. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27(5): 255-60.

26. Manson JE, Hsio J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, *et al.* Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.

27. Martin PL, Yen SCC, Burnier AM, Hermann H. Systemic absorption and sustained effects of vaginal estrogen creams. *JAMA* 1979; 242:2699-2700.

28. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427.

29. Nathan L. Vulvovaginal disorders in the elderly woman. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 9:933-45.

30. Pickar JH, Yeh I-T, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 76:25-31

31. Raymundo N, Yu-cheng B, Zi-yan H, Lai CH, Leung K, Subramaniam R, *et al*. Treatment of atrophic vaginitis with topical conjugated equine estrogens in postmenopausal Asian women. *CLIMACTERIC* 2004; 7: 312-318.

32. Rigg LE, Hermann H, and Yen SSC. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Eng J Med* 1978; 298:195.

33. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285(11):1460-1465.

34. Satoh T, Manukata H, Fujita K, *et al*. Studies on the interactions between drug and estrogen. II. On the inhibitory effect of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the oxidation of estradiol at C-2 or C-17. *Biol Pharm Bull*. 2003;26:695-700.

35. Satoh T, Fujita K, Manukata H, *et al*. Studies on the interactions between drugs and estrogen: Analytical method for prediction system of gynecomastia induced by drugs on the inhibitory metabolism of estradiol using escherichia coli coexpressing human CYP3A4 with human NADPH-cytochrome P450 reductase. *Analytical Biochemistry*. 2000;286:179-186.

36. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, *et al*. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. *JAMA* 2004; 291:2947-2958.

37. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, *et al*. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women B The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(20):2651-62.

38. Sitruk-Ware R. Estrogen therapy during menopause. Practical treatment recommendations. *Drugs* 1990; 39:203-17.

39. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of Exogenous Estrogen and Endometrial Carcinoma. *N Eng J Med* 1975; 293:1164-7.

40. Stewart D. Effect of Premarin Vaginal Cream on latex condoms (US). Wyeth-Ayerst GTR-22769, 1993.

41. Stewart D. Effect of Premarin Vaginal Cream on latex condoms (UK). Wyeth-Ayerst GTR-22770, 1993.

42. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273(3):199-208.

43. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women: The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 275 (5):370-5.

44. Tsuchiya Y, Makajima M, Tsuyoshi Y. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogen and its regulation in human. *Cancer Letters* 227(2005) 115-124.

45. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with MPA or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170 (5):1213-23.

46. Wren BG, Routledge AD. The effect of type and dose of oestrogen on the blood pressure of post-menopausal women. *Maturitas* 1983; 5:135-42.

47. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestins in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288(3):321-33.

48. Ziel HK, Finkle WD. Increased Risk of Endometrial Carcinoma Among Users of Conjugated Estrogens. *N Eng J Med* 1975; 293:1167.

49. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, and Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjudated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75:1065-79.

50. Johnston Jr CC, Melton III LJ, Lindsay R, Eddy DM. Clinical indications for bone mass measurements. *J Bone Miner Res* 1989;4(suppl 2):1-28.

51. Lafferty FW, Helmuth DO. Post-menopausal estrogen replacement: The prevention of osteoporosis and system effects. *Maturitas* 1985;7:147-59.

52. Morrow CP, Townsend DE. Cancer of the uterine corpus. In: Synopsis of gynecologic oncology. New York: John Wiley and Sons, 2nd ed.; 1981. p. 133-85.

53. Kurman RJ, Kaminsk PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR L'UTILISATRICE

Crème vaginale Premarin^{MD}
(œstrogènes conjugués D.N.C., 0,625 mg/g)

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de la crème vaginale Premarin^{MD} pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux utilisatrices. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur la crème vaginale Premarin^{MD}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

- Traitement de l'atrophie vulvaire et vaginale et du kraurosis vulvæ (démangeaisons, sensation de brûlure, sécheresse autour ou à l'intérieur du vagin, difficulté ou sensation de brûlure à la miction) associés à la ménopause.

- Traitement de la dyspareunie (douleur pendant les relations sexuelles) associée à la ménopause.

Les femmes qui ont conservé leur utérus devraient utiliser la crème vaginale Premarin^{MD} seulement en association avec un progestatif.

La crème vaginale Premarin^{MD} ne doit être administrée que sous la surveillance d'un médecin, qui devra prévoir des suivis réguliers au moins une fois par année afin de déceler tout effet secondaire.

La première visite de suivi devrait avoir lieu dans les trois à six mois suivant le début du traitement. Durant cette visite, votre médecin pourrait vérifier votre tension artérielle et effectuer un examen des seins, un test de Papanicolaou et un examen pelvien. Vous devriez également passer une mammographie avant le début du traitement et régulièrement par la suite, selon les recommandations de votre médecin. Celui-ci pourrait aussi recommander des analyses de sang.

Vous devriez discuter à fond des risques et des bienfaits de l'hormonothérapie substitutive avec votre médecin. Vous devriez également réévaluer régulièrement avec votre médecin la nécessité de poursuivre le traitement.

Effets de ce médicament :

En utilisant la crème vaginale Premarin^{MD}, vous utilisez des hormones appelées « œstrogènes » (œstrogènes conjugués D.N.C, 0,625 mg/g). La crème vaginale Premarin^{MD} compense la diminution des concentrations d'œstrogènes, en particulier à l'intérieur et autour du vagin, qui se produit naturellement à la ménopause.

Les œstrogènes sont des hormones produites par les ovaires de la femme, qui sont nécessaires au développement sexuel normal et à la régulation des menstruations pendant la période de fécondité.

La production d'œstrogènes par les ovaires cesse habituellement entre l'âge de 45 et 55 ans. Cela mène à une carence en œstrogènes et marque le début de la ménopause (fin des menstruations). Une diminution soudaine des taux d'œstrogènes survient aussi si les deux ovaires sont enlevés durant une intervention chirurgicale avant l'arrivée naturelle de la ménopause. C'est ce qu'on appelle « ménopause provoquée ».

Quand les taux d'oestrogènes commencent à diminuer, certaines femmes éprouvent des symptômes très incommodants, tels qu'une sensation de chaleur au visage, au cou et à la poitrine, ou des épisodes soudains de chaleur et de transpiration intenses (bouffées de chaleur), ainsi que des symptômes vaginaux. Chez certaines femmes, les symptômes sont légers mais, chez d'autres, ils peuvent être très marqués. Ils peuvent durer quelques mois seulement ou plus longtemps.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Avant de commencer à utiliser la crème vaginale Premarin^{MD}, veuillez aviser votre médecin si vous présentez l'un des troubles de santé suivants, puisque ce produit ne devrait pas être utilisé dans ces cas :

- **Présence confirmée ou présumée, ou antécédents de cancer du sein.**
- **Cancer hormonodépendant confirmé ou soupçonné.** Les œstrogènes peuvent augmenter le risque d'apparition de certains types de cancer, comme le cancer du sein ou de l'utérus. Si vous avez ou avez eu le cancer, parlez-en à votre professionnel de la santé pour déterminer si vous devriez utiliser la crème vaginale Premarin^{MD}.
- **Saignements vaginaux inhabituels ou imprévus**
- **Troubles de la coagulation présents ou passés, y compris des caillots de sang dans les jambes ou les poumons et la**

thrombophlébite (inflammation des veines).

- **Maladie grave du foie**
- **Maladies cardiaques, crises cardiaques ou accidents vasculaires cérébraux présents ou passés.**
- **Allergie à la crème vaginale Premarin**[MD] **ou à l'un de ses ingrédients, ou réactions inhabituelles à ses ingrédients (*voir* Ingrédients médicamenteux *et* Ingrédients non médicamenteux).**
- **Grossesse confirmée ou soupçonnée.** Puisque vous pouvez devenir enceinte en début de préménopause, alors que vous avez encore des menstruations, vous devriez discuter avec votre médecin de l'utilisation d'une méthode contraceptive non hormonale durant cette période. Si vous prenez des œstrogènes sans savoir que vous êtes enceinte, il existe un faible risque que votre bébé présente des anomalies à la naissance.
- Perte partielle ou complète de la vue à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins des yeux.
- Épaississement de la muqueuse de l'utérus.
- Anomalies connues du système de coagulation sanguine augmentant le risque de caillots (p. ex., déficit en protéine C, déficit en protéine S ou déficit en antithrombine).
- Migraines avec ou sans aura.

Ingrédients médicamenteux :

Œstrogènes équins conjugués

Ingrédients non médicamenteux :

La crème renferme les ingrédients inactifs suivants : alcool cétylique, alcool phénéthylique, cire blanche, cire d'esters cétyliques, eau purifiée, glycérol, huile minérale, monostéarate de glycéryle, monostéarate de propyl glycol, stéarate de méthyle, sulfate sodique de lauryle.

Formes posologiques :

La crème vaginale Premarin[MD] est offerte en tubes de 14 g, où chaque gramme renferme 0,625 mg d'œstrogènes conjugués, D.N.C. Un applicateur de plastique gradué est fourni.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'essai Women's Health Initiative (WHI) est une vaste étude clinique qui a comparé, par rapport à un placebo (comprimé sans ingrédient actif), les risques et les bienfaits de l'*association œstroprogestative* et de l'*œstrogénothérapie seule* administrées par voie orale à des femmes ménopausées.

L'essai WHI a révélé un risque accru d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans de grosses veines) chez les femmes ménopausées sous *association œstroprogestative* par voie orale.

Cet essai a également révélé un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie (ablation de l'utérus) et traitées par *œstrogénothérapie seule* par voie orale.

Vous devez donc tenir compte des facteurs suivants :

- La prise d'œstrogènes combinés à un progestatif augmente le risque d'être atteinte d'un cancer du sein invasif, d'une crise cardiaque, d'un accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins dans les poumons et les grosses veines.
- L'œstrogénothérapie seule augmente le risque d'accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins dans les grosses veines.
- Les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, ne doivent pas être prescrits pour prévenir les maladies cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux.
- Les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, doivent être prescrits à **la dose efficace la plus faible** et durant **la plus courte période** possible. Un suivi médical régulier est conseillé.

Cancer du sein

Les résultats de l'essai WHI indiquent un risque plus élevé de cancer du sein chez les femmes ménopausées traitées par *association œstroprogestative* que chez les femmes recevant un placebo.

Les résultats de cet essai n'ont révélé aucune différence de risque de cancer du sein entre les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie traitées par *œstrogénothérapie seule* et celles recevant un placebo.

Les œstrogènes ne doivent pas être prescrits aux femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein.

De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou qui ont déjà eu des masses au sein, des biopsies mammaires ou des mammographies (rayons X des seins) anormales devraient consulter leur médecin avant de commencer une hormonothérapie substitutive.

Les femmes devraient subir une mammographie avant le début du traitement et régulièrement durant le traitement, suivant les recommandations de leur médecin.

Toutes les femmes devraient se faire examiner les seins par un médecin et pratiquer l'auto-examen des seins régulièrement. À cette fin, vous devriez demander à votre médecin de vous enseigner la technique d'auto-examen des seins.

Hypertrophie de la muqueuse de l'utérus et cancer de l'utérus

L'*œstrogénothérapie seule* chez les femmes ménopausées dont l'utérus est intact augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement de la muqueuse de l'utérus), ce qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus).

Si vous avez conservé votre utérus, vous devriez utiliser un progestatif, un autre type d'hormone, de façon régulière pendant un certain nombre de jours chaque mois. Cette association a pour but de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

Vous devriez discuter avec votre médecin du traitement progestatif et des facteurs de risque de l'hyperplasie et du cancer de l'endomètre. Vous devriez également signaler à votre médecin tout saignement vaginal inhabituel ou imprévu.

Les femmes qui ont subi une hystérectomie ne risquent pas d'être atteintes d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre et n'ont donc pas besoin, en général, d'utiliser un progestatif.

Cancer de l'ovaire

Dans certaines études, la prise d'œstrogènes seuls ainsi que la prise d'une association œstroprogestative pendant 5 ans ou plus ont été associées à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Maladies de cœur et accidents vasculaires cérébraux

Les résultats de l'essai WHI ont révélé que le risque d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronarienne était plus élevé chez les femmes ménopausées traitées par *association œstroprogestative* que chez celles prenant un placebo.

Ces résultats ont également indiqué que le risque d'accident vasculaire cérébral était plus élevé chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie traitées par *œstrogénothérapie seule* que chez les sujets sous placebo, mais aucune différence n'a été observée quant au risque de maladie coronarienne.

Troubles de la coagulation

Les résultats de l'essai WHI ont révélé que le risque de formation de caillots sanguins dans les poumons et les grosses veines était plus élevé chez les femmes ménopausées traitées par *association œstroprogestative* que chez les sujets sous placebo.

Ces résultats ont aussi révélé que le risque de formation de caillots sanguins dans les grosses veines était plus élevé chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie traitées par *œstrogénothérapie seule* que chez les sujets placebo, mais aucune différence n'a été observée pour ce qui est du risque d'embolie pulmonaire.

Le risque de caillots sanguins augmente également avec l'âge, les antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, le tabagisme et l'obésité. Ce risque augmente aussi temporairement chez les personnes immobilisées durant une longue période ou qui ont subi une intervention chirurgicale majeure. Vous devriez discuter avec votre médecin des risques de caillots de sang, car ceux-ci peuvent mettre la vie en danger ou causer une grave incapacité.

Maladie de la vésicule biliaire

La prise d'œstrogènes par les femmes ménopausées a été associée à un risque accru de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une opération.

Démence

La Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), une sous-étude de la WHI, a révélé que le risque de démence (perte de la mémoire et des fonctions intellectuelles) était plus élevé chez les femmes ménopausées de 65 ans ou plus traitées par *association œstroprogestative* que chez les femmes recevant le placebo.

Chez les femmes ménopausées de 65 ans ou plus et ayant subi une hystérectomie, la WHIMS n'a révélé aucune différence concernant le risque de démence entre les femmes traitées par *œstrogénothérapie seule* et celles recevant le placebo.

AVANT d'utiliser la crème vaginale Premarin^MD, dites à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous souffrez d'une allergie ou d'une intolérance à d'autres médicaments ou substances;
- vous avez des antécédents personnels de maladie du sein (y compris de masses) ou des antécédents familiaux de cancer du sein, ou si vous avez déjà subi une biopsie mammaire;
- vous avez eu des saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués;
- vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose;
- vous avez des antécédents de maladie du foie, de jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau) ou de démangeaisons reliées à la prise d'œstrogènes ou à une grossesse;
- vous avez des antécédents de migraine;
- vous avez des antécédents d'hypertension;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins ou des antécédents personnels de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral;
- vous avez des antécédents de maladie du rein, d'asthme ou d'épilepsie (crises convulsives);

- vous avez des antécédents de maladie des os (y compris certains troubles métaboliques ou cancers pouvant avoir une incidence sur les taux sanguins de calcium et de phosphore)
- vous êtes atteinte de diabète;
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie des pigments du sang);
- vous avez des antécédents de taux élevés de cholestérol ou de triglycérides;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous avez subi une hystérectomie (ablation de l'utérus);
- vous fumez;
- vous avez reçu un diagnostic d'otospongiose (surdité causée par un problème dans l'oreille, au niveau des osselets);
- on vous a dit que vous aviez une maladie appelée œdème angioneurotique héréditaire, ou œdème de Quincke, ou vous avez déjà subi une enflure soudaine des mains, des pieds, de la face, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (blocage des voies respiratoires) ou du tube digestif;
- vous avez reçu un diagnostic de lupus.
- La crème vaginale Premarin^MD^ est associée à un risque d'altération, voire de rupture, des condoms, diaphragmes ou capes cervicales en latex ou en caoutchouc.

Le lupus, les taux très faibles de calcium, les troubles de la thyroïde, la rétention d'eau, les maladies de la vésicule biliaire, la dépression et l'allaitement sont d'autres sujets dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé. Si vous êtes sur le point de subir une opération ou d'être alitée de manière prolongée, vous devriez aussi en discuter.

INTERACTIONS DE CE MÉDICAMENT

Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments prescrits ou en vente libre, de vitamines ou de plantes médicinales (comme le millepertuis). Certains médicaments (comme les médicaments pour dormir ou soulager la douleur et ceux contre l'hypertension, le diabète, les caillots sanguins, l'anxiété, les crises convulsives et la tuberculose) peuvent modifier l'action de la crème vaginale Premarin^MD^. La crème vaginale Premarin^MD^ peut aussi influencer l'action d'autres médicaments.

Si vous utilisez un diaphragme ou une cape cervicale en latex ou en caoutchouc, vous devez également le signaler à votre médecin ou à votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :
Vous devez prendre le médicament à la dose et à la fréquence prescrites par votre médecin.

Les œstrogènes doivent être pris à la dose la plus faible possible, seulement tant que le traitement est nécessaire. Vous et votre professionnel de la santé devez discuter régulièrement (par exemple tous les trois à six mois) de la dose que vous utilisez et de la nécessité de poursuivre ou non le traitement par la crème vaginale Premarin^MD^.

Ne donnez pas de crème vaginale Premarin^MD^ à d'autres personnes, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres; elle pourrait leur faire du tort.

Surdose :

Communiquez avec votre médecin ou un centre anti-poison en cas d'usage accidentel de fortes doses de crème vaginale Premarin^MD^.

Une surdose d'œstrogènes peut provoquer des nausées, des vomissements, une gêne mammaire, une rétention aqueuse, des ballonnements et un saignement vaginal chez les femmes. Il n'existe aucun antidote spécifique, et tout traitement ultérieur qui s'imposerait doit être symptomatique.

Le surdosage peut entraîner une période d'aménorrhée (absence de menstruations) d'une durée variable, parfois suivie de menstruations irrégulières pendant plusieurs cycles. On n'a rapporté aucun cas de surdosage chez des personnes de sexe masculin.

Si vous avez oublié une dose, appliquez-la le plus tôt possible. S'il est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et appliquez la prochaine à l'heure prévue. N'appliquez pas deux doses en même temps.

Mode d'emploi de l'applicateur :
1. Retirer le capuchon.
2. Visser la buse de l'applicateur sur le tube.
3. Presser délicatement le tube jusqu'à l'expulsion, dans le cylindre, d'une quantité de crème suffisante pour atteindre la dose prescrite.
4. Dévisser l'applicateur.
5. Introduire l'applicateur dans l'orifice vaginal.
6. Pour libérer le médicament, enfoncer le piston.

NETTOYAGE : Retirer le piston du cylindre. Nettoyer avec du savon doux et de l'eau tiède. NE PAS IMMERGER DANS L'EAU BOUILLANTE.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Effets secondaires possibles :

Douleurs aux seins, saignement vaginal plus ou moins abondant, changement du flux menstruel, écoulement spontané de lait par les mamelons, menstruations douloureuses, nausées, ballonnements, douleur abdominale, vomissements, étourdissements, maux de tête (y compris migraine), douleur articulaire, changements de la libido, troubles de l'humeur, irritabilité, chute de cheveux, éruptions cutanées, démangeaisons, nodules rouges sensibles sur les jambes, inflammation du vagin, urticaire, prise ou perte de poids, hausse de la tension artérielle.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme ou effet secondaire possible	**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien**
	Seulement dans les cas graves	**Dans tous les cas**	
Douleur abdominale, nausées ou vomissements	✓		
Masse au sein, écoulement inhabituel par les mamelons		✓	
Essoufflement, faiblesse, fatigue inhabituelle, sueurs froides, étourdissements, troubles du sommeil, troubles de digestion, anxiété		✓	
Douleur ou enflure aux jambes			✓
Humeur triste persistante		✓	
Douleur vive dans la poitrine, crachats sanguins ou essoufflement soudain			✓
Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			✓
Maux de tête intenses et soudains ou aggravation de maux de tête, vomissements, étourdissements, perte de connaissance, trouble de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			✓
Saignements vaginaux imprévus		✓	
Jaunissement de la peau ou des yeux		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de l'utilisation de la crème vaginale Premarin[MD], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver la crème vaginale Premarin[MD] entre 15 et 30 °C (température ambiante).

Garder hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes : •

• En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
• Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
• En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

o par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
o par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse :

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

au 1-800-463-6001 (numéro sans frais)

ou sur le site www.pfizer.ca
Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 11 décembre 2014